

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-132918

(43)Date of publication of application : 16.07.1985

(51)Int.Cl.

A61K 31/545
// C07D501/20
C07D501/59

(21)Application number : 58-240820

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 22.12.1983

(72)Inventor : NISHIKIDO JOJI
SUZUKI NOBUYUKI

(54) ORAL CEPHALOSPORIN COMPOSITION

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled composition obtained by incorporating a cephalosporin compound with sucrose ester of a fatty acid.

CONSTITUTION: An oral cephalosporin composition, obtained by incorporating a cephalosporin compound expressed by the formula (R is 5-6-membered heterocyclic ring containing S, etc.; R₁ is 1-6 straight chain alkyl, 3-6 branched alkyl, 2-6 alkoxyalkyl, etc.; R₂ is H, Cl, CH₃, OCH₃, etc.; R₃ is H, physiologically acceptable salt or protecting group of the carboxyl group) with sucrose ester of a fatty acid at 0.01-50wt. ratio between the cephalosporin compound and the sucrose ester of the fatty acid, and having improved oral absorbability. The above-mentioned composition can be administered by dissolving or suspending a cephalosporin based antibiotic substance and the sucrose ester of the fatty acid in water or phosphoric acid buffer solution. Furthermore, the dosage form may be granule, capsule or tablet, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

⑯ Int.Cl.⁴ A 61 K 31/545
 // C 07 D 501/20
 501/59 識別記号 ADZ
 105 庁内整理番号 7169-4C
 7169-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑰ 発明の名称 経口用セファロスポリン組成物

⑱ 特 願 昭58-240820

⑲ 出 願 昭58(1983)12月22日

⑳ 発 明 者 錦 戸 條 二 富士市蚊島2番地の1 旭化成工業株式会社内
 ㉑ 発 明 者 鈴 木 伸 幸 延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
 ㉒ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
 ㉓ 代 理 人 弁理士 清 水 猛

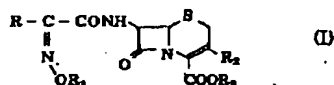
明 細 書

1 発明の名称

経口用セファロスポリン組成物

2 特許請求の範囲

一般式(I)



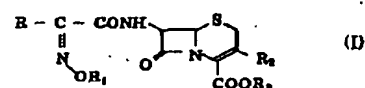
(R は S、N および O から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基であるか、または複素環基に保護されてもよいアミノ基を置換基として有する複素環基を被わし、
 R_1 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ の直鎖アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ の分枝アルキル基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ のアルコキシアルキル基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ のシクロアルキル基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは1～4個のN、S、Oを含む5～6員の複素環基および $-\overset{\text{R}_a}{\underset{\text{R}_b}{\text{CH}}}-\text{COOH}$ (R_a , R_b は同じか、もしくは異なる2つの水素原子あるいは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基を被わす)、 R_2 は -H、-Cl、

-CH₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-CH=CH₂、-CH₂OCOCH₃、または -CH₂SHet (Het は塩素原子、硫黄の中から選ばれる1～4個の異項原子を含む5または6員の複素環および置換された複素環を被わす)、 R_3 は水素もしくは生理学的に許容される塩あるいはカルボキシ基の保護基を被わす。]
 で示されるセファロスポリン化合物にシロ糖脂肪酸エステルを配合してなる経口用セファロスポリン組成物。

3 発明の詳細な説明

本発明は、経口用セファロスポリン組成物に関し、さらに詳しくは、下記一般式(I)で示されるセファロスポリン化合物にシロ糖脂肪酸エステルを配合してなる経口用セファロスポリン組成物に関する。

一般式(I)

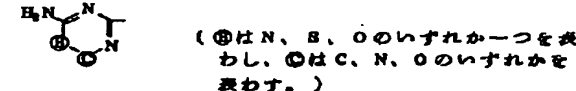
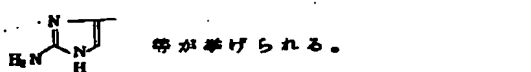


~ 6 員の複素環基および $-\underset{\text{R}_b}{\text{CH}}-\text{COOH}$ (R_a, R_b は同じか、もしくは異なる水素原子あるいは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキル基を表わす)、 R_a は $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{SHol}$ (Hol は酸素、硫素、硫黄の中から選ばれる 1~4 個の異なる原子を含む 5 または 6 員の複素環基および置換された複素環を表わす)、 R_b は水素もしくは生理学的に許容される塩あるいはカルボキシル基の保護基を表わす。]

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

したがって、本発明は、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れたセフトロキサリン系抗生物質に、シロ糖脂脂肪酸エステルを配合することにより、経口吸収性が改善される新しい組成剤を見出したものである。この新しい組成剤は強い抗菌力と広範囲抗菌スペクトラムを有するセフトロキサリン抗生物質の経口吸収を改善したものであり、本発明の意義は大きい。

1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 278: 1039-1044.

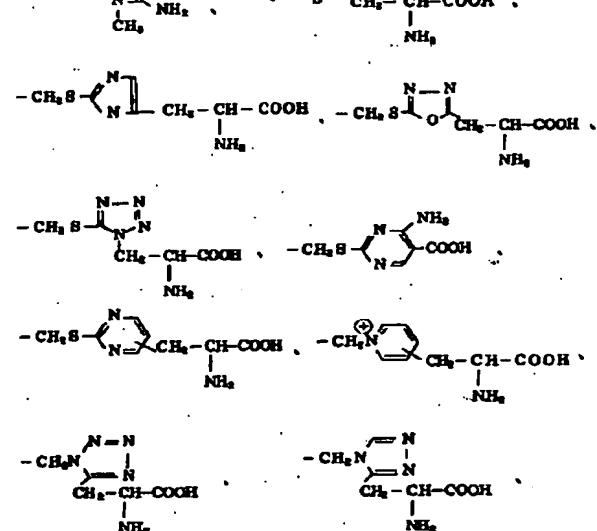
 $\text{H}_2\text{N} \oplus$ 

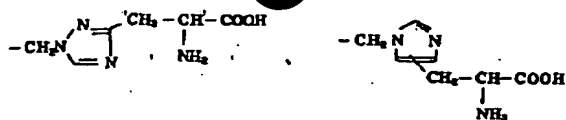
次に K 、 B_0 としては、通常用いられる 3 位置換基等が挙げられるが、例えば、

1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 278: 1039-1044.



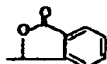
1999





等を用いることもできる。上記3位置換体に限定される必要はない。

次に、R₂は水素もしくは生理学的に許容される塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩の無機塩、あるいはリジン、アルギニン等の有機塩等が挙げられる。さらに、カルボキシル基の保護基として、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$ 、 等が挙げられる。

本発明に使用されるシヨ糖脂肪酸エステルは、脂肪酸の炭素数が8個から18個のものが好ましく用いられ、天然に得られるもの、合成によつて得られるものでもよいが、好適には天然に得られるものが使用される。該脂肪酸としては、直鎖状分

岐状のものがあるが、好ましくは直鎖状のものが使用される。好ましく用いられる脂肪酸としては、カプロン酸、カプリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、オレイン酸等である。シヨ糖には1級アルコールが3個存在し、脂肪酸が1個(モノエステル型)、2個(ジエステル型)、3個(トリエステル型)結合したものが存在するが、モノエステル、ジエステル、トリエステルの混合物であつてもよく、また、上記脂肪酸の2~3種の混合エステルでもよい。モノエステル型の比率の高いほど経口吸収促進性がよい。すなわち、HLBの大きいものは経口吸収促進性がよいことが、本発明によつて明らかにされた。

シヨ糖脂肪酸エステルはセファロsporin系抗生物質に対して、重量比で0.01~50倍の範囲で用いることができ、好ましくは0.05から20倍である。

本発明組成物は、セファロsporin系抗生物質とシヨ糖脂肪酸エステルを水あるいはリン酸バッ

ファー溶液に溶解あるいは懸濁し、投与することができるが、その他に、セファロsporin系抗生物質に対してシヨ糖脂肪酸エステルを粉末状で混合し、湿式製粒法または乾式製粒法で顆粒を製造するか、粉末のままカプセルに充填しカプセル剤とするか、または適当な賦形剤を添加後打錠し、錠剤とすることもできる。

実施例1

セフメノキシムナトリウム塩40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂肪酸はステアリン酸約50%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル約70%、ジトリエステル30%の組成比を有するもの)50mg/kgに相当する量を水に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与を行なつた。対照として、セフメノキシムナトリウム塩の同量を水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

各ラットは24時間にわたり尿を採取し、尿中のセフメノキシム量はバイオアッセイ法および高

速液体クロマトグラフィーにより定量を行なつた。バイオアッセイ法においては、試験菌はE.coli NIHJ-JC2を用いて測定を行ない、高速液体クロマトグラフィーにおいては、マイクロボンダバツクC₁₈を分析用カラムとして用いた。

セフメノキシムの尿中排泄率(%)

セフメノキシムナトリウム	40 mg/kg	20%
シヨ糖脂肪酸エステル	50 mg/kg	
セフメノキシムナトリウム	40 mg/kg	0.2%

実施例2

セフタゾキシムナトリウム塩40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂肪酸はステアリン酸約50%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル50%、ジトリエステル50%の組成比を有するもの)40mg/kgに相当する量を水に混合したものをウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与を行なつた。対照として、セフタゾキシムナトリウム塩の同量を水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラット

に経口投与した。

セフチゾキシムの尿中排泄率(%)

セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg	}	1.6%
シロ糖脂防酸エステル	40 mg/kg		
セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg		0.3%

次に、シロ糖脂防酸エステルを下記の化合物を用いて、上記実験方法とまったく同様の条件において行なった結果は、以下のとおりであった。

セフチゾキシムの尿中回収率(%)

- 1) パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル70%、ジトリエステル30% 2.5%
- 2) パルミチン酸約30%、ステアリン酸約70%、モノエステル約20%、ジトリエステル約80% 1.0%
- 3) ラウリン酸50%、モノエステル70%、ジトリエステル30% 2.6%
- 4) パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル90%、ジトリエステル10% 3.0%

実施例3

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4

セフエム-4-カルボン酸(化合物⑧) 40 mg/kg、シロ糖脂防酸エステル 20 mg/kgに相当する量(パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル70%、ジトリエステル30%)をリン酸バッファー溶液に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与を行なった。対照として、化合物⑧をリン酸バッファー溶液としてシロ糖脂防酸エステルを添加せずにラットに経口投与を行なった。

尿中排泄率(%)

化合物⑧	40 mg/kg	}	3.9%
シロ糖脂防酸エステル	20 mg/kg		
化合物⑧	40 mg/kg		2.3%

実施例5

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[(2-アミノ-2-カルボキシ)エチルイミダゾール-2-イル-チオメチル]-3-セフエム-4-カルボン酸(化合物⑨) 20 mg/kg、シロ糖脂防酸エ

-アミノ-5-カルボキシ-N-メチルイミダゾール-2-イルチオメチル]-3-セフエム-4-カルボン酸(化合物⑩) 40 mg/kg、シロ糖脂防酸エステル 40 mg/kgに相当する量(パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル90%、ジトリエステル10%)をリン酸バッファー溶液に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与を行なった。対照として、化合物⑩のリン酸バッファー溶液にシロ糖脂防酸エステルを添加せずに、ラットに経口投与を行なった。

尿中排泄率(%)

化合物⑩	40 mg/kg	}	5.2%
シロ糖脂防酸エステル	40 mg/kg		
化合物⑩	40 mg/kg		2.8%

実施例4

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[5-(2-アミノ-2-カルボキシ)エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル]-3-

ステル 20 mg/kgに相当する量(パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル90%、ジトリエステル10%)をリン酸バッファー溶液に混合したものを、カニクイザル(約4kg、8)に経口投与を行なった。対照として、化合物⑩をリン酸バッファー溶液としてシロ糖脂防酸エステルを添加せずにカニクイザルに経口投与を行なった。

尿中排泄率(%)

化合物⑩	20 mg/kg	}	4.1%
シロ糖脂防酸エステル	20 mg/kg		
化合物⑩	20 mg/kg		2.4%

実施例6

セフチゾキシムナトリウム塩 10 mg/kg、シロ糖脂防酸エステル(結合脂防酸はステアリン酸約30%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル70%、ジトリエステル30%の組成比を有するもの) 10 mg/kgに相当する量をカプセルに充填し、ビーグル犬(約10kg、

8) に経口投与した。対照として、セフチゾキシムナトリウム塩 1.0 mg/kg の同量を水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカプセルに充填し、ビーグル犬に経口投与した。

セフチゾキシムの尿中排泄率 (%)

セフチゾキシムナトリウム塩	1.0 mg/kg	} 2.4 %
シヨ糖脂肪酸エステル	1.0 mg/kg	
セフチゾキシム	1.0 mg/kg	0.5 %

実施例 7

セフオタキシムナトリウム塩 2.0 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (結合脂肪酸はステアリン酸約 30 %、パルミチン酸約 70 % であり、エステル組成はモノエステル約 50 %、ジトリエステル約 50 % の組成比を有するもの) 1.0 mg/kg に相当する量を水に混合したものをウイスター系ラット (7週令, 8) に経口投与を行なつた。対照として、セフオタキシムナトリウムの同量を水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

セフアトリアキシソンの尿中排泄率 (%)

セフアトリアキソン	2.0 mg/kg	} 2.2 %
シヨ糖脂肪酸エステル	1.0 mg/kg	
セフアトリアキソン	2.0 mg/kg	0.5 %

実施例 9

セフメノキシムの 4 位カルボキシ基をアセトキシメチルエステル化した化合物 3.0 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (結合脂肪酸はステアリン酸約 70 %、パルミチン酸約 30 %、モノエステル 70 %、ジトリエステル 30 %) 5.0 mg/kg に相当する量をカルボキシメチルセルロースの 5 % 水溶液に懸濁し、ビーグル犬 (約 10 kg, 8) に経口投与を行なつた。対照として、セフメノキシムの 4 位カルボキシ基をアセトキシメチルエステル化した化合物の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカルボキシメチルセルロースの水溶液として投与した。

特開昭 60-132918 (5)

セフオタキシムの尿中排泄率 (%)

セフオタキシムナトリウム塩	2.0 mg/kg	} 1.8 %
シヨ糖脂肪酸エステル	1.0 mg/kg	
セフオタキシムナトリウム塩	2.0 mg/kg	0.2 %

実施例 8

セフアトリアキソン 2.0 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (結合脂肪酸はステアリン酸約 50 %、パルミチン酸約 70 % であり、エステル組成はモノエステル 90 %、ジトリエステル約 10 % の組成比を有するもの) 1.0 mg/kg に相当する量をリン酸バッファー (pH 7) 水に懸濁もしくは溶解したものを、ウイスター系ラット (7週令, 8) に経口投与を行なつた。対照として、セフアトリアキシソンの同量をリン酸バッファー水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

セフメノキシムの尿中排泄率 (%)

セフメノキシムの 4 位カルボキシ基のアセトキシメチルエステル化合物	3.0 mg/kg	} 5.2 %
シヨ糖脂肪酸エステル	5.0 mg/kg	
セフメノキシムの 4 位カルボキシ基のアセトキシメチルエステル化合物	3.0 mg/kg	9 %

代理人 清水

